

Endikasyon Dışı (Off Label) İlaç Uygulamalarında Hekimin Hukuki Sorumluluğu

Legal Responsibility of Doctor Regarding off-label Drug Applications

Erdal Yüzbaşıoğlu

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Yurdumuzda onkolojide sıkça kullanılan off label (endikasyon dışı) ilaç kullanımı son zamanlarda oftalmolojide de uygulanmaya başlanmış ve bu noktada hekimlerin karşılaşılabileceği hukuki sorunlar daha sık olarak gündeme gelmeye başlamıştır. Sağlık Bakanlığı ilaç uygulama kılavuzu, endikasyon dışı ilaç kullanımını birtakım koşullara bağlamakta ve bunun dışındaki uygulamaları 5237 sayılı Türk Ceza Kanununda (TCK) insan üzerinde deney yapma suçu uyarınca işlem yapılacağını belirtmektedir. Bu çalışmada konuya TCK 90. Madde gerekçesi çerçevesinde açıklık getirilmeye çalışılmıştır. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 135-8*)

Anahtar Kelimeler: Off label ilaç, endikasyon dışı ilaç, hekimin hukuki sorumluluğu, malpraktis

Summary

The use of off-label medication, which has been frequently applied in oncology, also started to be used in ophthalmology recently; thus, the legal problems that the doctors can encounter more often come up to be a topic of discussion. According to the drug administration guidelines released by the Ministry of Health, off-label medication depends on certain conditions, and applications other than these will be accepted as an experiment on humans according to the law No 5237 of the Turkish Criminal Code (TCC). The aim of this study was to clarify this issue in accordance with the justification of TCC/90. (*Turk J Ophthalmol 2012; 42: 135-8*)

Key Words: Off-label drug, legal responsibility of doctor, malpractices

Giriş

Günümüzde hekimin tıbbi müdahaleden kaynaklanan sorumluluğu ve hukuki sınırları giderek artmakta olup; hekim, hukuki sorumluluğu ile baş döndürücü bir hızla gelişen ve değişen tıbbi tedavi ve müdahale seçenekleri arasında sıkışıp kalmaktadır. Hekim tıbbi uygulamalarından dolayı cezai, idari ve tazminat yükümlülüğü bulunmaktadır.¹ Son dönemlerde sayıları giderek artan oranda açılan tazminat ve ceza davaları, hekimlerin tedavi ve müdahale seçimindeki tercihlerini, bu ceza ve tazminat davalarına karşı kendilerini daha korumacı

seçeneklere yönlendirmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Bunun da, güncel yenilik ve tedavi seçeneklerinin uygulanabilirliğini ve dolayısı ile tıp bilimindeki ilerleme ivmesini olumsuz yönde etkileyeceği açıktır.

Tanım

Ülkemizde son yıllarda hızla artan oranda endikasyon dışı ilaç kullanımı olmakta ve hekimler bu noktada hukuki sorumluluklarının sınırlarını merak etmekte ve sorgulamaktadır. Endikasyon dışı ilaç kullanımı; belirli bir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erdal Yüzbaşıoğlu, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 224 49 66 Gsm: +90 533 630 75 73 E-posta: erdalyuzbasioglu@mynet.com

Geliş Tarihi/Received: 12.05.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.08.2011

endikasyon için üretilmiş olan belirli bir ticari biçimdeki ilacın herhangi bir başka endikasyon için ve henüz tanımlanmamış farklı şekil, kombinasyon, miktar ve yollarla kullanmak anlamına gelmektedir.² Endikasyon dışı ilaç kullanımının neden olduğu sorunlarla ilgili son derece sınırlı kaynak bulunmaktadır. Maliyetler ya da tıbbın ekonomik yönlerini incelemek dışında konunun hukuki boyutunu inceleyen tek bir çalışma bulunmamaktadır.² Sağlık Bakanlığı(SB) Eczacılık Genel Müdürlüğü , mevzuatla yayınlamış olduğu "endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzu"nda, ülkemizde onaylanmış endikasyonların dışında ve/veya standart dozların üstünde ilaç kullanımı ile ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamış ilaçların şahsi tedavi amacıyla yurt dışından getirtilerek kullanımı hususları "endikasyon dışı ilaç kullanımı" olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca endikasyon dışı ilaç kullanımını bir takım koşullara bağlamaktadır. Adı geçen kılavuzda, "İzinsiz endikasyon dışı ilaç kullanımının tespiti halinde bakanlıkça 5237 Sayılı Türk Ceza Kanununun(TCK) 90. maddesi gereğince işlem yapılacaktır" demektedir. Adı geçen maddede insan üzerinde deney fiilinin suç tarifi yapılmaktadır.

Tartışma

Endikasyon dışı ilaç kullanımı bir deney midir? Maddenin gerekçesinde deney ve denemeyi ayırmakta, deney teriminin bilimsel çalışmanın ilk basamağı olarak kullanırken, deneme kelimesinde bilimsel amaçlı deney sonuçlarının henüz bir kesinliğe varmasa da, hastalığın tedavisi konusunda ulaştığı somut bazı faydalardan yola çıkarak hasta bir insana uygulanması işlemi olarak değerlendirmektedir.³ Bu koşulları taşıyan bir ilacın uygulanmasında, hekimin uygulamasını hukuka uygun kılmak için, ilgilinin rızası (hastanın aydınlatılmış onamı) koşulu aranmaktadır. Maddenin devamında, "bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerine yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğu gerektirmez. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir" demektedir.^{4,5}

SB'ca yayınlanan endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzunda bu ilaçların bir kısmının kullanımını bakanlıkla yürütülen birtakım yazışma ve izin koşuluna bağlarken, bir kısmı için izin koşulunu kaldırarak bakanlıktan izin alınmasına gerek olmayanlar sınıfına sokmuştur (Tablo 1, 2). (SB İlaç Eczacılık Genel Müdürlü'nün http://www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=iegm_mevzuat&thelawtype=6&langtr-tr&thelawId=142 Esas önemli nokta; endikasyon dışı ilaç kullanımının bir deney mi, deneme mi, klinik araştırma mı, ya da bunların dışında tanımlanması gereken bir yöntem mi olduğunun belirlenmesidir. Her üçü de yeni bir uygulamanın standarta dönüşüp dönüşmeyeceğinin araştırılmasıdır. Deneyde

uygulanacak yöntemin sonuçları hakkında uygulayıcının net bir fikri yoktur. Uygulayıp görecektir. Denemede ise uygulayıcı uygulanan yöntem hakkında olumlu yönde fikri vardır. Ancak bu kesin değildir. Klinik araştırmada ise istenen sonuçlar vardır ancak daha kapsamlı bir neden sonuç ilişkisi arayışı söz konusudur. Endikasyon dışı uygulama bu üç yöntemden biri olabileceği gibi her üçünden de farklı bir uygulama olabilir. Örneğin A ilacının X endikasyonu ve benzerleri için daha önce hiç uygulanmamışken, bir hekimin bunu X endikasyonu için kullanması durumunda bu bir deney olacaktır ve TCK M/90 uyarınca bunu yapan kişi bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. Ancak;

*Deneyle ilgili yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması,

*Deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması,

*İnsan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılmaması,

*Deneyin, insan sağlığı üzerine öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması,

*Deney sırasında kişiye insan onuru ile bağdaşmayacak ölçüde acı verecek yöntemlerin uygulanmaması,

*Deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması,

*Deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması durumunda insan üzerinde rızaya dayalı bilimsel deney ceza sorumluluğu gerektirmez denmektedir.^{4,5}

A ilacı X endikasyonu için kullanım alanı bulmuş, ancak benzer fizyopatolojiye bağlı Y endikasyonu için yaygın kullanım alanı bulmamakla beraber tedavi konusunda somut bazı verilerin varlığında uygulanması durumunda deneme olacaktır. Bu durumda ilgilinin rızası olmaksızın denemede bulunan kişi TCK M:90/4 uyarınca bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. Ancak, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerine yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğu gerektirmez. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir (TCK M:90/4).⁵

Klinik araştırmada yukarıdaki örnek birden çok olayda ve/veya birden çok klinik de daha fazla veri ve sonuç elde etmek amacıyla uygulanması durumda söz konusudur ve benzer koşullarda uygulayıcı için cezai sorumluluk getirmez.

A ilacı Z endikasyonu için yaygın kullanım alanı bulmuş, bilim çevrelerince etkinliği kabul görmüş ancak endikasyonlu

Tablo 1. SB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün internet sitesinden alınmıştır.)

İzin gerektirmeyenler: Güncel tedavi kılavuzlarına girmiş ve göz hastalıkları uzmanları tarafından standart uygulanan tedaviler haline gelmiş, Bakanlığımızdan herhangi bir izin alınması gerekmeyen ve Sosyal Güvenlik Kurumu, Maliye Bakanlığı tarafından geri ödemesinin yapılabileceği uygulamalar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

	İLAÇLAR	ENDİKASYONLAR
1	Topikal damlaların etkilerini güçlendirmek amacıyla karıştırılarak kullanılan enjektabl antibiyotikler: Aminoglikozitler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin	<ul style="list-style-type: none"> • Keratit • Korneal ülser • Rutin tedaviye cevap vermeyen dirençli konjunktivit • Endoftalmi ve panoftalmi olgularında ilaç uygulamaları
2	Lokal anestezipler ve antibiyotikler: Aminoglikozidler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin, klindamisin	• Tıbbi tedavi ve cerrahi müdahalelerde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları
3	Antibiyotikler: Aminoglikozitler, fluorokinolonlar, sefalosporinler, vankomisin, amikasin, klindamisin	• Bakterilere sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları
4	Enjektabl steroidler: Dexametazon, betametazon, prednizolon, triamsinolon ve diğer enjektabl steroidler,	• Cerrahi sonrası rutin prosedürler, antibiyotik, antifungal veya antiviral kontrolü altında endoftalmi, panoftalmi ve üveit olgularında ilaç uygulamaları
5	Antifungaller: Amfoterasin B, varikonazol, flukonazol, caspofungin	• Mantara sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları;
6	Antiviraller: Asiklovir, gansiklovir, cidofövir, foscarnet	• Virüslere sekonder oküler enfeksiyonların tedavisinde rutin prosedürde yer alan intraoküler ve perioküler ilaç uygulamaları
7	Adrenalin İntralezyonel steroidler: Betametazon, dexametazon, triamsinolon	• Tıbbi tedavi ve cerrahi müdahalelerde rutin prosedürde yer alan, pupilla dilatasyonu yapan ve lokal hemoraji riskini azaltmak amacıyla yapılan ilaç uygulamaları
8	İntralezyonel steroidler: Betametazon, dexametazon, triamsinolon	• Şalazyon ve çilek nevus tedavisi
9	Topikal antineoplastik ajanlar: Mitomisin-c, 5-fluorourasil	• Glokom, refraktif cerrahi, pterijium ve tümör ekzisyonlarının tedavisi
10	<ul style="list-style-type: none"> • Birinci basamak tedavide: İmmunosupresifler ve immünomodulatorler: Azathioprin, siklofosamid, siklosporin, klorambusil, methotrexat, tüm kortikosteroidler • İkinci basamak tedavide (birinci basamak tedaviye yanıtız durumlarda): Konvansiyonel İnterferonlar (Pegile hariç) 	• Behçet Hastalığı göz tutulumu (üveit, iridosiklit, retinit, retinal vaskulit, koroidit) ve behçete bağlı olmayan diğer endojen üveitlerin tedavisi
11	Perioküler ve intraoküler ilaçlar: Dexametazon, betametazon, prednizolon, triamsinolon	• Oküler neovaskülerizasyonlar ve özellikle makulopati olmak üzere endikeretino patilerin tedavisi
12	BEVACİZUMAB: (Perioküler veya intraoküler kullanımında)	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş tip yaşa bağlı koroidalneovasküler membranlar dışındaki Oküler neovaskülerizasyonlar ve tüm makulopati veya retinopatilerdeperioküler veya intraoküler kullanımında • Ülkemizde ruhsatlı ve onaylı endikasyonlu uygulanan tedavi seçeneklerinin etkisiz, yetersiz olması ya da yan etki nedeniyle kullanılmadığının raporlanması halinde

Tablo 2. SB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün internet sitesinden alınmıştır

İzin Alınması Gerekenler: Sosyal Güvenlik Kurumu ve Maliye Bakanlığınca geri ödenebilecek ve sadece Bakanlığımızın izniyle yapılabilecek uygulamalar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

İLAÇLAR	ENDİKASYONLAR
1. Anti TNF ilaçlar	<p>· Behçet Hastalığı göz tutulumu (üveit, iridosiklit, retinit, retinalvaskulit, koroidit) ve Behçet'e bağlı olmayan diğer endojen üveitler</p> <p>· D Depresyon ya da intihar eğilimi nedeni ile interferonun kullanılmadığı olgularda acil kullanım endikasyonu psikiyatri raporu ile belgelemek ve sorumluluk tedaviyi uygulayan hekimde olmak kaydıyla anti TNF ilaçlara Bakanlığımızdan izin alınmaksızın başlanabilir, fakat onay başvurusu en geç 15 gün içinde Bakanlığımıza gönderilmelidir.</p> <p>· Bakanlığımızdan izin alınmadan anti TNF tedavisine başlanan fakat Bakanlığımızın değerlendirmesi sonucunda olumsuz sonuçlanan başvurular ile ilgili hukuki sorumluluk tedaviyi uygulayan hekime ait olacaktır.</p>

kullanım listesine alınmamış olması aşamasında, ilgilinin rızası varlığında yasada açıkça ifade edilen bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı tıbbi müdahale olmasından dolayı cezai sorumluluk getirmemelidir. Çünkü yasa, TCK M:90'da hekimin sorumluluğunun olmaması için "bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme" tanımını kullanmaktadır. Burada önemli olan uygulamanın bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı tıbbi müdahale olmasıdır. Bilimsel deneyin aksine, tedavi amaçlı denemeler ancak hasta insan üzerinde gerçekleştirilebilir. Ancak bunun hukuka uygun sayılabilmesi için, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin hasta üzerinde uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılmış olması gerekmektedir. Tedaviye yönelik bu denemelerin gerçekleştirilmesi için bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin tamamının hasta üzerinde uygulanması şart koşulmamaktadır. Bu yöntemlerin sonuçsuz kalacağına anlaşılması, deneme yapılabilmesi için yeterlidir.⁴ Yaşama hakkı insanın en temel hakkıdır. Bu hakkın uzantısı olan tedavi olma veya tedaviyi reddetme hakkı da temel haktır. Önemli olan ilgilinin hür iradesi doğrultusunda uygulanacak yöntemi kabul etmesi ve bu tedavinin genel bilim çevrelerince uygulanabilirliğinin kabul görerek etkinliğinin bilinmesi olmalıdır. Kaldı ki endikasyon dışı kullanılan ilaçların bir kısmı farmakoekonomik avantajından dolayı günümüzde endikasyonlu kullanılan ilaçların kullanımından daha fazla olduğu bir gerçektir.

Endikasyon dışı uygulama henüz hukuk terminolojisine girmiş değildir. Burada yerleşmesi gereken algı endikasyon dışı uygulamanın bir deney olmadığı, etkinliği saygın bilim çevrelerince de kabul görmüş bir uygulama da olabileceğidir. Bu durumlarda mahkemelere yansıyan uyuşmazlık durumlarında yargıcın kararı nasıl olmalıdır? Pratikde endikasyon dışı uygulamadan kaynaklanan yargı kararı henüz yoktur. Ancak SB

Eczacılık Genel Müdürlüğü, "endikasyon dışı ilaç kullanımı kılavuzunda TCK 90. Maddesine atıf yaparak hekimin buradaki sorumluluk kapsamını tanımlamaktadır ve tartışma bu kapsamda oluşmaktadır.

Sonuç

Buradaki temel ayırım noktası, endikasyon dışı ilaç uygulamalarında tedavi amaçlı, bilimsel yöntemlere uygun olarak, yasa ile çerçevelenen hukuka uygunluk sınırları içinde yapılan bir uygulamanın insan üzerinde yapılan bir tıbbi deney olarak yorumlanmaması gerektiğidir. Bu yorumun oluşmasındaki temel unsur uygulamanın olmazsa olmazı olan ilgilinin rızası (hastanın aydınlatılmış onamı), yetkili kişi tarafından yapılması ve bilimsel yöntemlere uygunluk kriteridir.

Kaynaklar

1. Mahmutoğlu FS. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu'ndaki Yeni Düzenlemeler Işığında Tıbbi Müdahalelerde Hekimin Ceza Sorumluluğu. Teknoloji Tıbbi Hekim ve Hasta İlişkisi, Uluslararası Katılımlı 2. Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Sempozyumu Bildiri Kitabı. 2006:203-20.
2. Arda B, Kavas V, Demirkazık A, Akbulut H. Off Label İlaç Kullanımı Üzerine Etik Açısından Neler Söyleyebiliriz? Türkiye Klinikleri Tıp Etiği-Hukuku-Tarihi. 2003;11:249-52.
3. Mahmutoğlu FS. "İnsan Üzerinde Deney", Yüksek riskli Hastaya Yaklaşım Etik ve Hukuksal Boyutlar. 3. Tıp Etiği ve Tıp Hukuku Sempozyumu Bildiri Kitabı. 2009:71-6.
4. Artuk ME, Gökçen A, Yenidünya AC. Gereğçeli Ceza Kanunları. Vücut Dokunulmazlığına Karşı Suçlar (8.Baskı) Ankara; Turhan Kitabevi; 2009:117-20.
5. Hakeri H. Tıp Hukuku. Tıp Hukukuna Giriş. 3. Baskı. Ankara; Seçkin Yayıncılık San Tic.AŞ; 2010:64-84.